

ANNEE 1963

THÈSE

928

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Gérard MICHAUD.

né le 19 Août 1934 à Mortagne s/sèvre (Vendée)

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE DE L'ACTION
DE LA THICRIDAZINE EN PNEUMO-PHTISIOLOGIE.

Président : M. BARIETY, Professeur.

ANNEE 1963

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Gérard MICHAUD.

né le 19 Août 1934 à Mortagne s/sèvre (Vendée)

Externe des Hôpitaux de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE CLINIQUE DE L'ACTION
DE LA THICRIDAZINE EN PNEUMO-PHTISIOLOGIE.

Président : M. BARIETY, Professeur.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Valléry-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Léon BINET.

Membre de l'Institut

1^{er} ASSESSEUR } Gaston CORDIER
2^e ASSESSEUR } Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	{ JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	{ BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	{ DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	LÉVY (M ^{lle} J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Pitié
	Saint-Antoine
	Salpêtrière
	Tenon
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART D'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bouicaud
	Broussais
	Cochin
	Cochin
	Hôtel-Dieu
	Lariboisière
	Pitié
	Saint-Antoine
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	MILLIEZ (P.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	LENÈGRE (J.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	BROUET (G.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	BARIÉTY (M.)
Cliniques obstétricales	SÈZE (S. de)
	DREYFUS (G.)
	KOURILSKY (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	DEBRAY (C.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	GENNES (L. de)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	DEROT (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	DAVID (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	GARCIN (R.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	LACOMME (M.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MERGER (R.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	VARANGOT (J.)
Clinique stomatologique (Pitié)	RENARD (G.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	AUBRY (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LELONG (M.)
Clinique toxicologique	MARIE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	BERNARD (E.)
Sémiologie médicale	MICHAUX (L.)
Sémiologie et clinique chirurgicales	COSTE (F.)
Clinique urologique (Necker)	DECHAUME (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	ROUX (M.)
	LEMAIRE (A.)
	GAULTIER (M.)
	PADOVANI (P.)
	DOMART (A.)
	POILLEUX (F.)
	COUVELAIRE (R.)
	TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	{	BOUR (H.)
		LEHERMITE (F.)
		PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (G.) OLIVIER (G.) pr. s. ch. GAUTHIER-VILLARS (M ^{me} P.) pr. s. ch.	Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Anatomie pathologique	ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) COUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)	Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Bactériologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Pathologie chirurgicale	BARGAT (J.) BINET (J.-P.) GERBONNET (G.) CHATELIN (G.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-D'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Biochimie médicale	BAILLIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUM (J.) JEROME (H.)	Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Biologie appliquée à l'Éducation Physique et aux Sports	PLAS (F.)	Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) GROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHTER (G.) AUSSARNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROUCHE (Cl.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)	Pathologie médicale	LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZICORNACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)		
Electro-Radiologie	LEDoux-LEBARD (G.)		
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)		
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)		
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)		
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.) SAPIN-JALOUSTRÉ (H.)		
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) Pr. s. ch. DUPONT (V.)		
Médecine légale	FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)		
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)		
Neurologie	LAPRESLE (J.) GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)		
Obstétrique	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)		
Ophthalmologie			

	MM.		MM.
Pharmacologie	{ BOISSIER (J.) LECHAT (P.) BARRES (G.) DEJOURS (P.) pr. s. ch.	Psychiatrie	PICHOT (P.)
Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.) CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch.	Psychiatrie infantile	{ DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Physique médicale	{ GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-Cl) TUBIANA (M.) m. conf.	Rhumatologie	DELBARRE (F.) pr. s. ch.
Pneumo phtisiologie	{ KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)	Stomatologie	{ CERNEA (P.) CHAPUT (M ^{me} A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
		Thérapeutique	{ CHASSAGNE (P.) MARCHE (J.)
		Urologie	{ AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique pédiatrique et pué- riculture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

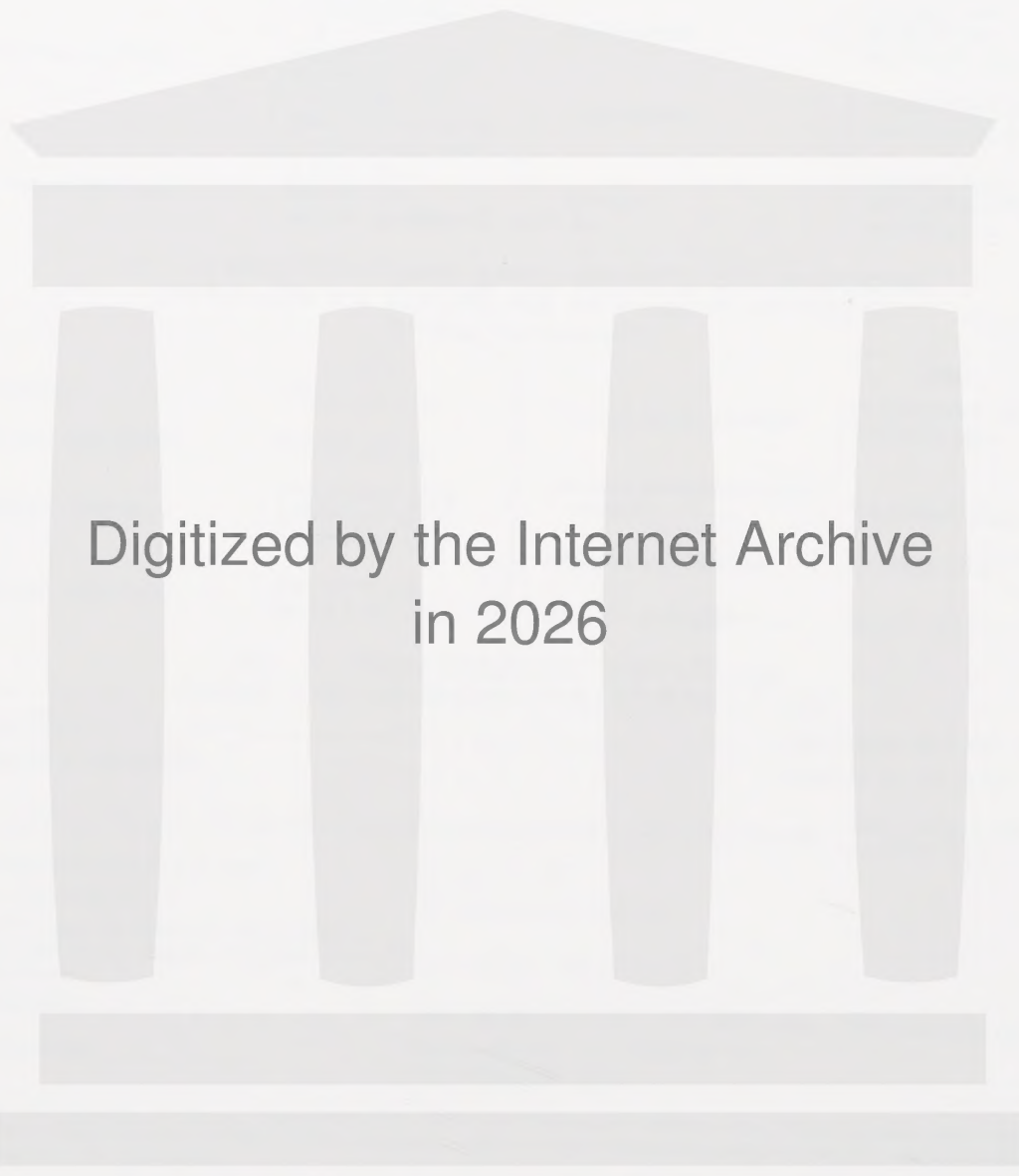
Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (G.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	{ M. le Docteur HAHN (A.)	
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine		
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)	
Bibliothécaire	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A ma Femme,



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152014_0004

A Monsieur le Professeur M. BARIETY

qui nous a fait l'honneur de
présider cette thèse.

Nous le prions de trouver ici l'expression
de nos sentiments très respectueux.

à Monsieur le Docteur, A. ALBERT

qui nous a guidé de ses conseils
pour cette thèse.

Qu'il soit remercié pour son aide
et ses bienveillantes directives.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Monsieur le Docteur H. WELTI.

Monsieur le Docteur P. DELINOTTE

Monsieur le Professeur BROUET

Monsieur le Docteur H. BLOCH Michel

Monsieur le Professeur DEPARIS

Monsieur le Docteur J. HEWIT.

"Si l'on étudiait physiologiquement et de très près l'inquiétude et la crainte, on verrait que ce sont des maladies qui s'ajoutent aux autres et en précipitent le cours, en sorte que celui qui sait qu'il est malade et qui le sait d'avance d'après l'oracle médecin, se trouve deux fois malade. Je vois bien que la crainte nous conduit à combattre la maladie par le régime et les remèdes; mais quel régime et quels remèdes nous guériront de craindre ?"

ALAIN.

(Propos : la fin des oracles)

I N T R O D U C T I O N

La Tuberculose a perdu dans l'esprit populaire au profit du CANCER son spectre de maladie redoutable le plus souvent fatale. Cependant, dans beaucoup de milieux, elle est encore considérée comme une tare.

Nous pouvons actuellement offrir au malade toute une gamme de médicaments et lui assurer la guérison. Mais, cette guérison ne peut être obtenue de façon certaine qu'en respectant les règles précises de traitement .

Cure hygiéno-diététique :

Si on insiste sur un régime normal et non plus hypercalorique, le repos, lui, n'a nullement perdu de sa valeur, au contraire, il doit être quasi absolu au lit pendant toute la phase encore évolutive de la maladie jusqu'à l'apyréxie et le retour à la normale de la vitesse de sédimentation; pour certains, de façon systématique, pendant les 2 premiers mois de traitement.

Il est bien illusoire d'espérer du malade un tel repos chez lui, et l'hospitalisation est la meilleure garantie d'une discipline stricte.

Ce premier stade hospitalier sera suivi ensuite de la cure **sanatoriale** de 6 mois à 1 an, le malade ne reprenant son activité professionnelle qu'au bout de 18 mois à 2 ans.

Tuberculostatiques de plus en plus nombreux utilisés en association (suivant antibiogramme) à doses suffisantes sans interruption, pendant 18 mois à 2 ans sont les règles formelles sur lesquelles il n'est pas besoin d'insister.

L'exérèse pulmonaire, de toutes les autres méthodes de traitement chirurgical (thoracotomie) ou médical (pneumothorax), a pratiquement seule un certain nombre d'indications.

La conduite d'un tel traitement paraît simple, mécanique au médecin et devrait avec le B C G aboutir à l'éradication totale de la tuberculose, mais les dernières statistiques montrent que si la mortalité baisse, la morbidité après un recul sérieux ne fait qu'augmenter tous les ans, ainsi que les récurrences de tuberculose.

Nous n'entrerons pas dans la discussion d'un tel phénomène si ce n'est pour insister sur l'importance d'un traitement hospitalier puis sanatorial qui peut seul garantir le régime hygiéno-diététique et la prise des médicaments.

Dans ces conditions, il apparaît évident que la tuberculose reste une affection très éprouvante sur le plan psychologique.

L'arrêt de travail prolongé et la perte de situation fréquente qu'elle entraîne constituent des servitudes qui sont loin d'être toujours bien acceptées par les malades, d'autant plus que près de 70 % d'entre eux présenteraient des tendances névrotiques préexistantes (G. BENOIT, Ann. Méd. psychol. II 9 1, 11 (1961))

La fréquence des troubles psychiques chez les bacillaires apparaît, pour ces différentes raisons, très grande puis qu'elle a pu être chiffrée à environ 40% des malades traités en sanatorium, au cours des Journées régionales d'études sur la collaboration entre phthisiologues et psychiatres qui se sont tenues au Plateau d'Assy, les 22 et 23 Avril 1961

Pour notre part, nous avons eu l'occasion d'observer des manifestations névrotiques diverses dans le service de notre Maître le Docteur ALIBERT dans un grand nombre de cas.

Tout en reconnaissant la nécessité d'une psychothérapie de soutien chez ces sujets, il nous a paru intéressant de faire appel à l'une des médications tranquillisantes les plus utilisées en France, la Thioridazine.⁽¹⁾

Un certain nombre de considérations pharmacologiques et les données cliniques existant sur ce produit (action anti-anxieuse et anti-dépressive prédominantes) ainsi que les bons résultats obtenus sur de courtes séries par plusieurs auteurs chez des tuberculeux nous encourageaient à essayer ce produit.

Quelques succès initiaux nous ont amenés à continuer les essais afin de nous faire une opinion solide à partir d'une série statistiquement valable.

(1) commercialisée par les Laboratoires SANDOZ sous le nom de MELLERIL 10 comme équilibrant psychosomatique. Il existe également un MELLERIL-solution (usage pédopsychiatrique et psychiatrique) et un MELLERIL 50 (usage psychiatrique)

ETUDE CHIMIQUE ET PHARMACOLOGIQUE DE LA
THIORIDAZINE

Depuis 1883, date à laquelle le chimiste allemand BERNTHSEN a synthétisé la phénothiazine, la fortune de ce produit n'a cessé de croître. Elle fût d'abord utilisée à partir de 1934 comme insecticide, puis comme antihelminthique; certains dérivés de la phénothiazine, à partir de 1945, ayant montré des propriétés antihistaminiques, hypnotiques, sédatives, antiémétiques et même potentialisatrices sur les barbituriques, il fallut cependant attendre LABORIT pour utiliser cette dernière propriété dans ses fameux "cocktails lytiques".

Depuis 1952, date de l'apparition de la chlorpromazine, dérivée de la phénothiazine, les travaux de COURVOISIER et Collaborateurs en pharmacologie, ceux de DELAY et Collaborateurs en clinique, puis d'une multitude de chercheurs, ont donné une immense expansion à l'utilisation de la phénothiazine et de ses dérivés.

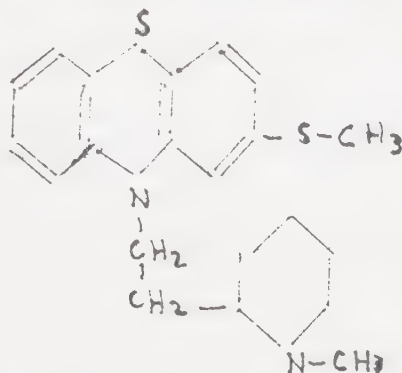
La constatation, après administration de chlorpromazine, d'un effet tranquillisant chez un certain nombre de malades mentaux, avec parfois somnolence, mais sans euphorie ni dépression, a certainement bouleversé le traitement des maladies mentales au même titre que la découverte des antibiotiques celui des maladies infectieuses.

Au cours des travaux poursuivis depuis cette date pour sélectionner les dérivés de la phénothiazine doués d'une activité centrale, il a été étudié plusieurs centaines de produits qui ont été comparés à la chlorpromazine.

1°) FORMULE CHIMIQUE

La Thioridazine a pour formule brute : $C^{21} H^{27} N^2 S^2$

C'est la 3-méthylmercapto-10-(2'-(N-méthyl-pipéridyl-(2'')-éthyl-(1'))-phénotiazine, dont la formule développée est la suivante :



L'originalité de cette phénotiazine réside dans la présence d'un groupement méthyl-thio CH_3-S (isostère du groupement méthoxy $O-CH_3$ rencontré dans la méthopromazine (MOPAZINE) ou du groupement méthyl-céto $CO-CH_3$ rencontré dans l'acépromazine (PLEGICIL) en position 3 du noyau et dans l'adjonction d'une chaîne latérale N-méthyl-pipéridyl-éthyl à l'azote de la position 10.

Des diverses études effectuées sur les relations existant entre la constitution chimique et le pouvoir neuroleptique de la drogue, il ressort que la nature des substitutions en position 10 et 3 revêt une importance particulière (TAESCHLER et CERLETTI).

2°) DONNEES PHARMACOLOGIQUES

Elles ont été bien étudiées par TAESCHLER et CERLETTI et BOISSIER & Collaborateurs.

a/ TOXICITE

1 - La toxicité aiguë est inférieure à celle de la chlorpromazine :

- Chez la souris, la DL_{50} en injection intraveineuse est de 53 mg/kg pour la Thioridazine, 59 mg/kg pour chlorpromazine.

- Pour le rat, la DL_{50} en injection intra-veineuse est de 71 mg/kg pour Thioridazine, 38 mg/kg pour la chlorpromazine.
 - Chez la souris, la DL_{50} par voie orale est de 385 mg/kg pour la Thioridazine, 225 mg/kg pour la chlorpromazine.
 - Pour le rat, la DL_{50} par voie orale est de 1060mg/kg pour la Thioridazine, 210 mg/kg pour la chlorpromazine.
- 2 - Toxicité chronique. La DL_{50} chez le rat après un an d'administration est de 70 mg/kg par jour. Une dose de 10 mg/kg par jour est parfaitement supportée; les animaux sacrifiés après 460 jours ne présentent aucune altération organique ni de la formule sanguine.

Chez le chat, une dose quotidienne de 50 mg (17 à 24 mg/kg administrée per os pendant 396 jours est aussi parfaitement supportée). Après autopsie, il n'existait aucune altération organique quelconque. Au cours de l'expérimentation, un seul animal a présenté une légère leucocytose.

b/ ABSORPTION DIGESTIVE

Évaluée d'après le rapport DL_{50} I.V./ DL_{50} per os chez le rat, elle est de 3,7% donc pratiquement égale à celle de chlorpromazine (3,6 %)

c/ LES TESTS SUR ORGANES ISOLES ont montré un effet adrénolytique, antispasmodique, antisératonine.

	Elément de référence	Thioridazine	Chlorpromazine
Effet adrénolytique (vésicule séminale de cobaye)	dihydroergotamine DHE = 1	1,75	3,7
Effet anticholinergique (intestin de cobaye)	Atropine = 1	0,02	0,013
Effet antihistaminique (intestin de cobaye)	Sandostene = 1	0,20	1,5
Effet spasmolytique (intestion de cobaye)	Papavérine = 1	56	8
Effet antisérotonine (utérus de rate)	LSD 25 = 100	6,5	48

d/ EFFETS SUR L'ANIMAL ENTIER -

- 1 - Effet hypothermisant : modéré (20 mg/kg chez le rat non anesthésié entraînent une baisse de 2°C)
- 2 - Effet sédatif : l'activité motrice de la souris est réduite de 5% avec 7,2 mg/kg s.c de TP 2I (3,5 mg seulement lorsque la souris est excitée par la faim ou l'amphétamine). Elle diminue l'agressivité du poisson combattant à partir de la concentration de 5 gammas/cm³
- 3 - Potentialisation de l'anesthésie (souris)
La DE₅₀ de potentialisation d'une dose de penthotal inactive par elle-même (20 mg/kg I.V.) est de 3,6 mg/kg. Potentialisation de la narcose à l'éther. Inhibition des effets moteurs et sympathomimétiques de la morphine chez la souris; mais potentialisation de son effet analgésique.

- 4 - Inhibition de l'influence aggravante du groupage sur la toxicité de l'amphétamine : la Thioridazine ramène la toxicité de l'amphétamine chez les souris groupées dans une enceinte (9 mg/kg s.c.) à celle observée dans les animaux isolés (37 mg/kg s.c.)
- 5 - Effet sur les réflexes de fuite et sur la tension émotive (rat). La thioridazine (2 à 5 mg/kg s.c.) n'altère que modérément le réflexe conditionné de fuite (grimper à la perche ou se mettre à l'abri d'une décharge électrique annoncée par un signal acoustique) mais diminue l'anxiété des animaux, ce qui se traduit par une réduction de la défécation émotionnelle (-47 à -60%).

La thioridazine diffère en cela de la plupart des neuroleptiques dérivés de la phénothiazine qui inhibent le réflexe de fuite réaction "utile" aux doses nécessaires pour diminuer l'anxiété.

- 6 - Ataxie : elle s'observe seulement pour des doses de 20 à 30 mg/kg beaucoup plus forte qu'avec la Chlorpromazine (5,5 mg/kg).
- 7 - Effet cataleptique (rat) - Jusqu'à des doses de 20 mg/kg s.c. la thioridazine ne provoque pas de phénomènes cataleptiques (passivité, akinésie, rigidité des attitudes). La plupart des autres dérivés neuroleptiques de la phénothiazine en provoquent déjà aux doses de 2 à 5 mg/kg s.c. Ceci est d'autant plus intéressant que pour certains pharmacologues, l'action cataleptique serait la traduction chez l'animal des troubles pseudoparkinsoniens ou pithiatiformes observés chez l'homme (COURVOISIER & Coll).

8 - Effet sur l'électro-encéphalogramme du lapin -

A la dose de 0,5 mg/kg I.V. la thioridazine entraîne une augmentation des ondes lentes (1 à 2 c/s) et des fuseaux, mais la réaction d'alerte "AROUSAL" au bruit n'est inhibée que pour des doses beaucoup plus fortes.

9 - L'apparition de l'ulcère expérimental par ligature du pylore chez le rat est inhibée de 10% par la thioridazine à la dose de 5 mg/kg, tandis que des doses de 10 à 20 mg/kg diminuent les ulcérations de 50 à 90 %. La thioridazine n'agit pas là par un mécanisme anticholinergique périphérique, mais par un effet central.

Tous ces tests chez l'animal entier montrent qu'à doses convenables, la thioridazine est capable de produire une sédation manifeste et de réduire la tension émotive sans entraver les facultés d'alerte ni les réflexes de défense ou de fuite des animaux d'expérience.

ON PEUT DONC CLASSER CETTE SUBSTANCE PARMI LES MEDICATIONS PSYCHOLEPTIQUES ET PLUS PARTICULIEREMENT NEUROLEPTIQUES.

3°/ DONNEES CLINIQUES EXPERIMENTALES

La Thioridazine exerce un effet du même type que les autres neuroleptiques du groupe de la phénotiazine : sédation sans hypnose, détente psychique, indifférence à l'égard des idées délirantes, de la douleur, etc....

Elle présente cependant sur les médicaments les plus connus de ce groupe un certain nombre d'avantages :

- 1 - Elle ne produit pratiquement pas de troubles extrapyramidaux (pseudo parkinsonisme ou phénomène pithiatiforme) même à des doses élevées et chez des sujets ayant présenté de telles manifestations sous l'effet d'autres neuroleptiques.

L'apparition de ces troubles est en général liée à l'importance de l'effet sédatif : sous ce rapport, la Thioridazine occupe une position hors série car son activité neuroleptique est comparable à celle de la Chlorpromazine.

- 2 - Sa tolérance, par ailleurs, est excellente : on n'a observé jusqu'à présent ni troubles hépatiques (la Thioridazine ne perturbe pas les épreuves fonctionnelles) ni altération de la formule sanguine. Les seuls troubles signalés sont une certaine sécheresse des muqueuses et parfois, au début de la cure, une légère baisse de la tension artérielle, quelques auteurs signalent l'apparition d'une galactorrhée (à doses élevées d'ailleurs, de l'ordre de 300 à 400 mg/Jour).

- 3 - A égalité d'effet, la Thioridazine produit moins d'apathie, d'aboulie, de passivité que les autres neuroleptiques : les malades restent plus actifs, gardent un meilleur contact avec l'entourage et se montrent plus accessibles souvent.

- 4 - Les effets observés chez l'animal (voir ci-dessus) donnent à penser que le produit agit sur la composante anxieuse ou émotionnelle sans affecter (sauf aux très fortes doses) les réactions de défense, ni entraîner d'indifférence pathologique aux agressions psychiques ou somatiques.

4/ DONNEES ANTERIEURES SUR L'ACTION CHEZ LES TUBERCULEUX

Deux travaux français mentionnant l'action intéressante de la Thioridazine à dose tranquillisante en phtisiologie, avaient déjà été publiés par H. WAREMBOURG et coll. de LILLE et par J. BELIN et M. BERNARD-GRIFFITHS de CLERMONT-FERRAND.

La première de ces deux équipes a surtout insisté sur l'intérêt du Melleril dans les états dépressifs réactionnels des tuberculeux; sur huit cas de ce type traités à LILLE sept ont été des succès et H. WAREMBOURG conclut qu'il s'agit là d'une bonne indication de la Thioridazine.

BELIN, BERNARD-GRIFFITHS et leur élève Raymond MARTINEZ ont surtout insisté pour leur part sur l'action favorable de la Thioridazine dans les états anxieux et les insomnies névropathiques qu'entraînent toutes les affections somatiques graves, et en particulier la bacillose.

Le caractère fragile de ces sujets, les thérapeutiques déjà complexes qu'ils reçoivent par ailleurs pour lutter contre leur affection organique exigent que soit utilisé un tranquillisant de tolérance parfaite comme l'est le Melleril. On verra que nos propres observations confirment dans une large mesure les conclusions des auteurs Lillois comme celles des Clermontois.

MATERIEL D'ETUDE ET OBSERVATIONS

L'étude a porté sur 52 malades hospitalisés pour tuberculose pulmonaire ou présomption de tuberculose, à l'exception de trois cas de cancer du poumon. Les divers examens complémentaires ont infirmé le diagnostic dans six autres cas. Ainsi, nous avons 43 malades atteints de tuberculose et 9 malades présentant des affections diverses (4 cancers, 2 pneumopathies, une embolie, un cas d'ostéoporose, un malade en observation).

Parmi ces malades, 25 hommes et 27 femmes dont l'âge varie de 18 à 71 ans.

Il nous a paru intéressant de détailler les circonstances de découverte de la tuberculose chez nos malades soumis à la thioridazine: c'est ainsi que

- Dans 12 cas, il s'agissait de découverte d'examen systématique (médecine du travail, collectivité visite d'embauche)
- Dans 19 cas, les malades présentaient ou étaient venus pour des signes fonctionnels et généraux.
- Dans 12 cas, la tuberculose était connue mais avait soit un caractère chronique (évoluant pour certains depuis plus de vingt ans) soit un caractère récidivant.

Ces divers pourcentages n'ont rien à voir avec le recrutement du service, et n'ont aucune valeur comme statistique de découverte de la tuberculose. Tous les malades hospitalisés n'étaient pas justifiables de thioridazine, cependant, il ressort de l'étude faite que la thioridazine a surtout été employée chez des malades en récidive de tuberculose ou de découverte d'examen systématique.

MODALITES D'ADMINISTRATION

La thioridazine a été utilisée sous forme de dragées dosées à 10 et 50 mg.

Les posologies les plus habituelles furent :

- 10 mg trois fois par jour,
- 50 mg en une prise le soir.

D'autres posologies furent administrées suivant les troubles présentés par les malades et surtout suivant les résultats obtenus. Nous avons été amenés à utiliser des doses croissantes ou décroissantes; la dose minima utilisée fût de 10 mg, la dose maxima de 120 mg.

La durée du traitement fût de 8 jours à 3 mois.

Parallèlement à l'administration de thioridazine, les malades furent mis au traitement spécifique de leur maladie, c'est-à-dire dans la majorité des cas au traitement anti-tuberculeux comprenant P.A.S., I.N.H. streptomycine, dans certains cas, viocine, trécaton; avec adjonction de corticoïdes suivant la nature de la tuberculose.

Aucune médication sédatrice ne fût utilisée pendant la durée de l'expérimentation.

OBSERVATION N°1 - Mlle P... 59 ans

MALADIE : tuberculose pulmonaire bilatérale prédominant à droite, découverte après hémoptysie.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : anxiété très importante dès son entrée, puis apparition de dépression avec troubles du sommeil, palpitations, pseudo-angor, anorexie.

DOSE DE THIORIDAZINE : 10 mg 3 fois par jour pendant 18 jours, 10 mg deux fois par jour pendant 10 jours, arrêt de toute thérapeutique pendant 20 jours, puis 50 mg/jour pendant 3 jours, enfin 10 mg par jour pendant 15 jours.

RESULTAT : Les différentes posologies ont été nécessaires tout d'abord sur l'anxiété avec amélioration rapide avec persistance d'un fond névrotique. Le traitement a dû être repris avec des résultats excellents; après un arrêt de 20 jours, devant les troubles du sommeil, palpitations..

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°2 - M.O.. 71 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire torpide évoluant depuis 1937, traitée épisodiquement.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété : nulle; comportement : irritable, indifférent; troubles psychogènes d'expression digestifs : importants.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 20 jours; 40 mg/jour en 4 prises pendant 21 jours.

RESULTAT : Il a été possible de faire accepter à ce malade irritable, refusant les thérapeutiques anti-tuberculeuses, une hospitalisation et une compréhension de sa maladie. Dans un second temps les troubles digestifs (nausées, surtout anorexie) ont nécessité la répartition des doses de thioridazine dans la journée avec succès complet.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°3 M.T... 65 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire micro et macro-nodulaire du sommet droit de découverte d'examen systématique chez un sujet gastrectomisé.

Traitement triple : P.A.S. strepto, INH. Intolérance au P.A.S. température, rougeurs, sueurs, prurit.

ETAT NERVEUX : Anxiété très importante, comportement irritable, troubles du sommeil, troubles digestifs.

DOSE DE THIORIDAZINE : 10 mg 5 fois par jour pendant 36 j.

RESULTAT : Anxiété : nette diminution; comportement : normal; sommeil : bon. Cependant quelques rechutes en partie causées par l'intolérance au P.A.S; bien contrôlées par la Thioridazine.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°4 M.R... 52 ans

MALADIE : -tuberculose pulmonaire découverte lors d'un bilan général chez un sujet asthmatique avant son départ en maison de repos.

Traitement triple : P.A.S. strepto, INH

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, comportement normal, troubles du sommeil.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg/jour en une prise le soir pendant 20 jours

RESULTAT : la découverte fortuite de la tuberculose lors du bilan général entraîna anxiété et troubles du sommeil qui ont régressé assez rapidement.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°5 M.R.... 37 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire micro et macro-nodulaire avec clarté circonscrite sous claviculaire externe droite découverte à l'occasion de signes fonctionnels.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, comportement très déprimé.

DOSE DE THIORIDAZINE : 10 mg 4 fois par jour pendant 2 j. puis 30 mg pendant 3 jours, enfin 10 mg pendant 2 jours.

RESULTAT : Malgré les résultats rapides sur l'anxiété et la tendance dépressive du malade, le traitement a dû être interrompu du fait de la somnolence persistant même à 10 mg de thioridazine par jour.

CONCLUSION : Résultat : ne peut être jugé du fait de l'incident : somnolence.

OBSERVATION N°6 M.R... 34 ans.

MALADIE : récidive de tuberculose pulmonaire. Découverte au retour du sanatorium d'une clarté circonscrite de la région sous hilare droite nécessitant l'hospitalisation.

Traitement : triple : P.A.S. strepto I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, comportement déprimé, insomnies, palpitations.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg / jour pendant 60 jours avec arrêt pendant 3 jours.

RESULTAT : La nouvelle hospitalisation entraîna chez ce malade une anxiété importante avec comportement déprimé, troubles du sommeil, psychasthénie. Ces troubles sont survenus sur un terrain prédisposé. Ce malade ayant été soigné pour troubles psychiques par nozinan et électro-chocs. L'action de la thioridazine fut spectaculaire sur tous les symptômes qui réapparurent dans leur ensemble lors des 3 jours d'arrêt.

CONCLUSION : résultat excellent.

OBSERVATION N°7 Mlle B... 48 ans

MALADIE : Pneumopathie aigue chez une malade ayant présenté une tuberculose ulcéro-fibreuse.

Traitement : Pénicilline, terramycine.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, comportement : agitations, pleurs; insomnies.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 28 jours.

RESULTAT : Action remarquable sur le sommeil, beaucoup plus lente sur l'anxiété qui fut tenace et ne disparut en fait que lorsque la malade sût qu'il ne s'agissait pas d'une rechute de tuberculose.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°8 M.L... 29 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire bilatérale excavée découverte au décours de signes fonctionnels et généraux.

Traitement triple P.A.S. strepto, I.N.H. plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Troubles du sommeil importants, comportement normal, anorexie.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 75 jours.

RESULTAT : La thioridazine a été utilisée avec succès pour des troubles du sommeil, avec moins de succès sur les troubles digestifs.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°9 Mlle M.... 53 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire bilatérale découverte en 1956, soignée 3 ans, rechute 1 an après et depuis stabilisation des lésions avec toujours BK dans les crachats.

Traitement : triple : Trécator, viocine, INH

ETAT NERVEUX : anxiété importante, comportement irritable, déprimé, troubles digestifs marqués.

DOSE DE THIORIDAZINE : 10 mg 3 fois par jour pendant 15 j.

RESULTAT : Chez cette malade les troubles portaient essentiellement sur l'anxiété due au caractère trainant et récidivant de sa tuberculose, avec comportement irritable et déprimé (pleurs) troubles digestifs marqués, anorexie, nausées.. Enfin conflit avec le personnel hospitalier. La thioridazine a eu une action spectaculaire sur tous ces troubles.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°10 Mlle M.B... 25 ans.

MALADIE : P.S.F. de la base gauche

Traitement triple : P.A.S. strepto I.N.H. plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Anxiété nulle, irritabilité avec instabilité, sommeil normal

DOSE DE THIORIDAZINE : 30 mg puis 10 mg pendant 31 jours

RESULTAT : Cédation rapide des troubles; malade détendue avec meilleur caractère.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°11 M.L..... 52 ans

MALADIE : Cancer pulmonaire découvert lors d'un examen systématique

Traitement : pneumonectomie.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, comportement déprimé, sommeil normal.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg le matin pendant 8 jours.

RESULTAT : Succès moyen de la thioridazine utilisée au décours de la pneumonectomie pour lutter contre l'anxiété et la dépression du malade. Traitement de courte durée, le malade n'ayant été hospitalisé que 8 jours.

CONCLUSION : Résultat moyen.

OBSERVATION N°12 Mme P.... 53 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte lors d'une atteinte de l'état général avec hémoptysie.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante avec insomnies, troubles gastritiques, acceptation difficile du traitement

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 47 jours.

RESULTAT : Action remarquable sur le sommeil avec réveil euphorique, acceptation des traitements, anxiété pratiquement nulle, cependant que les palpitations et pseudo-angor n'ont pas régressé.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°13 M.P.... 48 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire du sommet droit découverte lors de signes fonctionnels et généraux chez un malade oenolique.

Traitement triple : P.A.S., strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante avec agitation marquée, idées dépressives, insomnies, troubles digestifs.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 48 jours.

RESULTAT : Action spectaculaire chez ce malade oenolique présentant les stigmates classiques de l'éthylisme chronique en particulier les troubles du sommeil. Aucune action sur les troubles digestifs.

CONCLUSION : Action excellente

OBSERVATION N°14 Mme A... 37 ans

MALADIE : Récidive de tuberculose pulmonaire. Découverte après hémoptysie d'une clarté circonscrite; deux ans de traitement avec incidents au P.A.S. et à la strepto; segmentectomie au bout des deux ans de traitement; hospitalisée pour rééducation respiratoire; découverte de lésions micro-nodulaires avec BK.

Traitement : trécaton, viocine.

ETAT NERVEUX : Anxiété extrême, comportement très déprimé avec pleurs, tristesse, hyperémotivité, angoisse insomnies tenaces, anorexie.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 12 jours.

RESULTAT : L'annonce de la poursuite du traitement anti-tuberculeux chez cette malade qui venait de subir une intervention et se croyait guérie, entraîna toute une série de troubles qui régressèrent rapidement, le sommeil revint le premier.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION I5 M.B..... 40 ans

MALADIE : Récidive de tuberculose pulmonaire sous forme de lobite excavée du sommet droit.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H. plus triamcinolone.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, sommeil assez bon, comportement légèrement déprimé.

DOSE DE THIORIDAZINE : 40 mg en 4 prises pendant 4 jours
30 mg pendant 4 jours et 10 mg pendant 4 jours.

RESULTAT : Anxiété nulle, comportement normal mais somnolence apparue dès le début du traitement et se maintenant malgré la diminution des doses.

CONCLUSION : Résultat bon mais incident : somnolence.

OBSERVATION N°16 Mme O..... 37 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte à la suite d'une bronchite trainante.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété très importante chez une malade ayant fait une dépression nerveuse, traitée par cures de sommeil; se plaignant de céphalées, de paresthésie, de palpitations, agitation nocturne majoration de tous les troubles la nuit. Comportement irritable ou indifférent suivant les jours.

DOSE DE THIORIDAZINE : 10 mg pendant 4 jours, 40 mg/jour pendant 16 jours et 50 mg/jour pendant 26 jours.

RESULTAT : Cédation de pratiquement tous les troubles nocturnes avec sommeil calme, réveil euphorique, mais réapparition dans la journée de façon assez variable des troubles du comportement et de l'anxiété. A noter au cours du traitement l'apparition de douleurs osseuses et de purpura des membres inférieurs sans troubles de la crase sanguine, disparaissant spontanément en 8 jours. Le traitement par la thioridazine ne fût pas interrompu.

CONCLUSION : Résultat moyen.

OBSERVATION N°17 M.J.... 45 ans

MALADIE : Récidive de tuberculose pulmonaire

Traitement triple : P.A.S. strepto I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, agitation, instabilité et irritabilité.

DOSE DE THIORIDAZINE : 30 mg / jour pendant 8 jours,
40 mg pendant 6 jours 60 mg pendant 6 jours.

RESULTAT : Très peu d'amélioration malgré l'augmentation des doses qui entraînent une légère somnolence.

CONCLUSION: Résultat nul.

OBSERVATION N°18 Mlle S ... 30 ans.

MALADIE : Tuberculose pulmonaire traitée depuis 1948 mais aucun traitement n'est fait de façon constante et suivie; des lésions importantes du poulmon droit conduisent à une costo-pleuro pneumonectomie droite. Hospitalisée au décours de l'intervention pour rééducation respiratoire, découverte de lésions micro-nodulaires du poulmon gauche.

ETAT NERVEUX : Anxiété très importante avec irritabilité (conflit avec le personnel hospitalier) psychasthénie et surtout dépression majeure diminution de l'intérêt, du goût.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 27 jours, 40 mg pendant 7 jours, 30 mg enfin pendant 12 jours.

OBSERVATION N°21 Mlle M... 28 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte d'examen systématique.

Traitement triple : P.A.S. strepto I.M.H.

ETAT NERVEUX : Troubles à dominante digestive : nausées anorexie, vomissements coexistant avec une certaine agitation.

DOSE DE THIORIDAZINE : 40 mg le premier jour, 30 mg le lendemain, 20 mg puis 10 mg les deux jours suivants.

RESULTAT : Arrêt du traitement au bout de 4 jours, entraînant une somnolence très importante.

CONCLUSION : Résultat nul; incident : somnolence.

OBSERVATION N°22 M. V... 18 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire macro-nodulaire, sous claviculaire gauche, découverte d'examen systématique.

Traitement triple : P.A.S. strepto, INH, plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Anxiété modérée, comportement normal, troubles du sommeil importants, troubles digestifs.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise unique le soir pendant 23 jours.

RESULTAT : Action remarquable sur les troubles du sommeil et les troubles digestifs, persistance d'une anxiété modérée.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°23 Mme B... 36 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire micro et macro-nodulaire avec clarté circonscrite découverte à la suite de signes fonctionnels et généraux.

Traitement triple : P.A.S. strepto, INH plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Anxiété très marquée avec agressivité, irritabilité sur un fond dépressif avec dystonie neuro-végétative marquée par des troubles cardio-vasculaires et digestifs.

DOSE DE THIORIDAZINE : 40 mg puis 30 mg pendant 26 jours.

RESULTAT : Bon dans l'ensemble malgré l'échec sur les troubles psychogènes d'expression cardio-vasculaires et digestifs.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°24 M.T... 30 ans

MALADIE : Récidive de tuberculose pulmonaire due à des traitements discontinus lors de la première atteinte.

Traitement triple : P.A.S., strepto, I.N.H. plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Anxiété nulle, comportement irritable, malade difficile, se pliant mal à l'hospitalisation.

DOSE DE THIORIDAZINE : 10 mg 3 fois par jour pendant 33 jours.

RESULTAT : Aucune amélioration du comportement, conflit avec le personnel.

CONCLUSION : Résultat nul.

OBSERVATION N°25 Mme C... 52 ans

MALADIE : Embolie pulmonaire avec épanchement pleural hémorragique réactionnel. Dans les antécédents immédiats appendicectomie.

ETAT NERVEUX : Anxiété nulle, comportement normal, insomnies marquées avec réveil du milieu de la nuit et difficulté de réendormissement, réveil précoce.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise unique le soir pendant 11 jours.

RESULTAT : Sommeil excellent, réveil euphorique sans lourdeur de la tête ni vertige.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°26 M.M... 33 Ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire ayant débuté à 18 ans par une hémoptysie traitée par pneumothorax double. Hospitalisé dans le service pour bilan.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété marquée, comportement agressif, irritable, surtout très déprimé avec phase d'agitation et de prostration, troubles du sommeil, palpitations, nausées.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 7 jours, 100 mg pendant 5 jours, puis 50 mg pendant 4 jours.

RESULTAT : Chez ce malade présentant depuis 14 ans une tuberculose pulmonaire l'action de la thioridazine malgré des doses à 100 mg ayant du être abandonnées par suite de somnolence, ne fût guère probante.

CONCLUSION : Résultat nul.

OBSERVATION N°27 Mme H... 60 ans

MALADIE : Episodes bronchitiques avec dyspnée intense, opacité micro et macro-nodulaire des sommets, pas de BK.

Traitement : pénicilline, tétracycline. Nouvelle hospitalisation 1 mois plus tard, les cultures étant revenues positives.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, irritabilité et phase dépressive, troubles du sommeil.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une seule prise le soir pendant 18 jours, puis 50 mg pendant 14 jours lors du deuxième jour.

RESULTAT: Excellent sur l'anxiété et les troubles du comportement. Cependant que la malade retrouvait le sommeil. Paradoxalement lors du deuxième séjour, le diagnostic de tuberculose ayant été porté et connu de la malade, on n'eût à signaler aucun des troubles qui étaient apparus lors de la première hospitalisation, la thioridazine ayant été employée dès l'entrée de la malade dans le service.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°28 M.O... 28 ans.

MALADIE : Tuberculose macro-nodulaire du sommet droit, découverte d'examen systématique.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Malade très anxieux, déprimé, exagérant la gravité de son affection, ayant en outre de graves soucis familiaux et financiers.

DOSE DE THIORIDAZINE : 60 mg pendant 10 jours, 40 mg puis 30 mg pendant 12 jours.

RESULTAT : Anxiété très modérée, comportement normal, prise de conscience de son état sans exagération.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°29 Mlle M... 33 ans

MALADIE : P.S.F. survenant chez une malade présentant une cécité presque totale par décollement de la rétine à droite à l'âge de 8 ans et à gauche à l'âge de 18 ans.

Traitement : P.A.S. viocine, I.N.H. plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Malade agitée, anxieuse, irritable avec majoration due à son infirmité, présentant en outre de l'anorexie, des brûlures d'estomac.

DOSE DE THIORIDAZINE : 30 mg en trois prises pendant 26 jours.

RESULTATS : Anxiété très modérée, très grande amélioration du comportement, disparition des troubles digestifs.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°30 M.C... 58 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte d'examen systématique.

Traitement triple : P.A.S. strepto I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété modérée, sommeil léger, troubles digestifs marqués.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 13 jours, 10 mg pendant 8 jours.

RESULTAT : Anxiété nulle, sommeil bon; un certain degré de somnolence apparut à la dose de 50 mg; régression des troubles digestifs.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATIONS N°31 M.R... 58 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire avec caverne du tiers supérieur du poumon droit.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H. plus corticoïdes

ETAT NERVEUX : Anxiété modérée, comportement normal, troubles du sommeil avec cauchemars, difficulté d'endormissement, réveil précoce; troubles digestifs, inappétence, ballonnement abdominal brulures.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 40 jours.

RESULTAT : Sommeil normal, aucune action sur les troubles digestifs.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°32 Mme B... 24 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte après signes fonctionnels et généraux.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété modérée, comportement agressif et irritable, dépression très marquée (troubles familiaux, désaccord avec le mari)

DOSE DE THIORIDAZINE : 20 mg / jour pendant 12 jours.

RESULTAT : Anxiété nulle, comportement normal mais dépression toujours assez marquée.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°33 Mme D... 62 ans.

MALADIE : Tuberculose pulmonaire excavée du sommet droit découverte à la suite de signes fonctionnels et généraux; hospitalisation 8 mois après la découverte de la tuberculose; les lésions se sont accentuées du fait d'un traitement insuffisant et irrégulièrement suivi.

Traitement triple : P.A.S. strepto I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, irritabilité, Agressivité avec le personnel oenestopathe, acceptant mal son hospitalisation (qu'elle avait d'ailleurs différée au maximum).

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 8 jours, puis 10 mg pendant 17 jours le méprobamate avait été utilisé sans succès pendant 12 jours.

RESULTAT : Modération de l'anxiété, diminution parallèle de l'irritabilité et de l'agressivité, prise de conscience de son affection.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°34 Mme B.... 71 ans

MALADIE : Cancer du poulmon.

Traitement : endoxan.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, dépression très marquée, sommeil normal.

DOSE DE THIORIDAZINE : 30 mg / jour en trois prises pendant 10 jours

RESULTAT : Anxiété : régression partielle, comportement plus détendu.

CONCLUSION: /Résultat moyen.

OBSERVATION N° 35 M.G... 29 ans.

MALADIE : Tuberculose pulmonaire de la moitié supérieure du poulmon droit, découverte d'examen systématique.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

RESULTAT : Anxiété nettement améliorée, comportement plus détendu, disparition de la "ruminant mentale" acceptation du traitement en milieu hospitalier et sanatorial.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°38 Mlle I.... 42 ans

MALADIE : tumeur médiastinale.

ETAT NERVEUX : Anxiété nulle, comportement normal, troubles du sommeil.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 3 jours, puis 10 mg pendant 2 jours.

RESULTAT : Utilisée uniquement pour les troubles du sommeil, la thioridazine entraîna certes une disparition de l'insomnie, mais aussi une somnolence diurne très marquée persistant avec 10 mg seulement.

CONCLUSION : Résultat bon : somnolence.

OBSERVATION N°39 Mme D... 40 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte à la suite de signes fonctionnels et généraux.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H. plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Anxiété marquée, comportement déprimé avec troubles du sommeil.

DOSE DE THIORIDAZINE : 10 mg deux fois par jour pendant 20 jours.

RESULTAT : Anxiété nulle, état légèrement euphorique, malade détendue.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°40 M. B.... 56 ans

MALADIE : En observation pour opacité arrondie du tiers moyen gauche et lésions micro et macro-nodulaires des deux sommets.

ETAT NERVEUX : Anxiété très importante, malade agité, pusillanime, irritable, insomniaque, présentant en outre des signes d'imprégnation éthylique.

DOSE DE THIORIDAZINE : 40 mg en 4 prises pendant 10 jours.

RESULTAT : Action excellente sur les troubles du sommeil, mais la thioridazine ne calma pas l'anxiété et l'agitation de ce malade qui refusa la bronchoscopie et sortit sur sa demande.

CONCLUSION : Résultat échec.

OBSERVATION N°41 M.R... 38 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte d'examen systématique, hospitalisé et traité six mois après sa découverte.

Traitement triple : P.A.S., strepto, I.N.H. plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Anxiété nulle, comportement agressif, irritable, malade peu coopérant, discutant son traitement (ayant différé plusieurs mois son entrée dans le service), de plus insomnies.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 10 jours.

RESULTAT : aucune amélioration du comportement, persistance de l'insomnie, la thioridazine est remplacée par les barbituriques.

CONCLUSION : Résultat échec.

OBSERVATION N°42 Mme H... 60 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire survenant au décours d'épisodes bronchitiques ayant nécessité une première hospitalisation, le second séjour fût déterminé par la positivité des cultures.
Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Troubles du sommeil uniquement lors du premier séjour. Anxiété très importante avec idées dépressives devant la seconde hospitalisation. Manifestations cardio-vasculaires, pseudo angor, palpitations, douleurs erratiques osseuses.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 10 jours, puis même dose pendant 26 jours.

RESULTAT : La malade retrouve un équilibre psychique pratiquement normal, avec dédation des manifestations réactionnelles cardiaques et nerveuses.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°43 M.E... 29 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte après fléchissement de l'état général.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H. plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, comportement déprimé (perte d'une situation professionnelle brillante) agitation et prostration.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 26 jours, arrêt de 13 jours, reprise pendant 15 jours.

RESULTAT : Anxiété nulle, comportement normal; la réapparition des troubles consécutifs au contexte professionnel et familial ne fût que modérément jugulée par la reprise de la thioridazine.

CONCLUSION : Résultat moyen.

OBSERVATION N°44 M.C... 28 ans

MALADIE: Tuberculose pulmonaire découverte après signes fonctionnels et généraux

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété très importante, comportement déprimé (malade ayant fait une dépression nerveuse dans ses antécédents), troubles psychogènes modérés d'expression cardio-vasculaires et digestifs.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 24 jours.

RESULTAT : Anxiété persiste, comportement inchangé, apparition de troubles du sommeil, majoration des symptômes digestifs et cardio-vasculaires. La thioridazine est remplacée par le méprobamate et les barbituriques qui entraînent une cédation partielle des troubles.

CONCLUSION : Echec.

OBSERVATION N°45 Mme G... 30 ans

MALADIE : Pneumopathie aigue de la base droite avec réaction pleurale.

Traitement : antibiotiques.

ETAT NERVEUX : Malade mère de cinq enfants, très anxieuse, pleurant souvent, agitée, insomniaque.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 3 jours, arrêt 8 j. reprise pendant 13 jours.

RESULTAT : Action rapidement spectaculaire sur tous les troubles entraine un arrêt du traitement au bout de 3 jours. Traitement repris pour troubles du sommeil

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°46 M. M.... 30 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte après des douleurs thoraciques.

Traitement triple : P.A.S. I.N.H. strepto.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, dépression modérée, troubles neuro-végétatifs variables, insomnies légères.

DOSE DE THIORIDAZINE : 80 mg / jour, puis rapidement 60, 40, puis 20 mg dose maintenue pendant 13 jours, reprise à 80 mg.

RESULTAT : Anxiété très modérée; cénestopathies pratiquement disparues, comportement normal, mais réapparition de tous les troubles lors de l'annonce du départ en sanatorium bien contrôlée par la thioridazine à 80 mg.

CONCLUSION : Résultat excellent.

OBSERVATION N°47 Mme P.... 56 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte d'examen systématique.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Malade anxieuse, agitée, se plaignant de nausées, d'anorexie, de fourmillements et de brûlures dans le thorax.

DOSE DE THIORIDAZINE : 30 mg en 3 prises pendant 33 jours.

RESULTAT : Excellent dans l'immédiat chez cette malade traitée en outre par radiothérapie pour cancer de l'utérus, mais tendance à la reprise des symptômes.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°48 Mme D... 38 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire après hémoptysie.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H. plus corticoïdes.

ETAT NERVEUX : Anxiété très importante chez cette malade mère de 4 enfants avec dépression profonde se majorant malgré la cédation de l'hémoptysie. Comportement normal, pas d'insomnies.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 7 jours, 100 mg pendant 9 jours, 50 mg pendant 6 jours.

RESULTAT : Anxiété très modérée, dépression très atténuée. Résultat se maintenant après réduction des doses de thioridazine nécessitée par une tendance à la somnolence.

CONCLUSION : Résultat bon : somnolence.

OBSERVATION N° 49 M. C... 45 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte d'examen systématique.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété importante, comportement irritable agressif et déprimé, troubles du sommeil.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg pendant 12 jours, 80 mg pendant 8 jours.

RESULTAT : Anxiété modérée, comportement nettement amélioré, sommeil parfait. Le méprobamate utilisé devant les résultats moyens de la thioridazine n'eût pas plus de succès.

CONCLUSION : Résultat moyen.

OBSERVATION N° 50 Mme B... 23 ans

MALADIE : Tuberculose pulmonaire découverte et traitée à l'âge de 16 ans ayant récidivé après un accouchement.

Traitement triple : P.A.S. strepto, I.N.H.

ETAT NERVEUX : Anxiété très marquée avec comportement agressif, irritable, refusant presque l'hospitalisation, alternant avec des phases de dépression avec pleurs, prostration.

DOSE DE THIORIDAZINE : 10 mg trois fois par jour pendant 6 jours.

RESULTAT : aucune amélioration des symptômes. Les barbituriques et les autres tranquillisants n'eurent aucune action.

CONCLUSION : Echec.

OBSERVATION N°51 Mme C... 52 ans

MALADIE : Hospitalisée pour bilan de tuberculose pulmonaire évoluant depuis 20 ans

Traitement : P.A.S. I.N.H. Viocine.

ETAT NERVEUX : Anxiété très importante, irritabilité, dépression avec psychasthénie, céphalalgies, insomnies.

DOSE DE THIORIDAZINE : 50 mg en une prise le soir pendant 19 jours.

RESULTAT : Anxiété très améliorée, comportement pratiquement normal, abord médical plus facile.

CONCLUSION : Résultat bon.

OBSERVATION N°52 M. D... 69 ans

MALADIE : Cancer du poumon.

Traitement : endoxan, radiothérapie.

ETAT NERVEUX = Douleurs thoraciques, insomnies, traitées par palfium 2 comprimés, largactil.

DOSE DE THIORIDAZINE :
50 mg par jour pendant 75 jours.

RESULTAT : Utilisation de la thioridazine à 50 Mg / jour a permis la suppression du palfium, des barbituriques et a retardé pendant très longtemps leur réutilisation. Durant la prise de thioridazine, régression de l'anorexie, euphorie légère.

CONCLUSION : Résultat excellent.

R E S U L T A T S

Nous considérerons d'abord les résultats sur les 52 malades de l'expérimentation et ensuite, plus précisément sur les 43 malades tuberculeux.

Nous avons étudié les résultats sur l'anxiété, les troubles du comportement (irritable, agressif, indifférent, déprimé), les troubles du sommeil, les troubles psychogènes d'expression cardio-vasculaire, digestive et neuro-musculaire.

Pour tirer des conclusions sur l'amélioration de troubles aussi subjectifs, nous avons établi des tableaux où l'intensité de chaque trouble était notée de 1 à 5 et nous n'avons tenu compte que des variations de 3 exceptionnellement de 2 comme résultat valable.

Ces précisions données, l'étude globale montre :

- résultats excellents :	24)	
- résultats bons :	15)	Soit 75 %
- résultats moyens :	5)	
- résultats nuls :	8)	Soit 25 %

Il résulte de l'examen de ces chiffres que 3/4 des malades ont bénéficié de façon certaine de la thioridazine. Nous avons précisé ces chiffres par l'étude des divers troubles si souvent intriqués chez ces malades et nous observons que sur :

- 42 malades présentant de l'anxiété :

- résultats excellents :	29
- résultats moyens :	6
- résultats nuls :	7

soit 69 % de succès.

- 29 malades avec des troubles du sommeil :

- résultats excellents : 26
- résultats moyens : 1
- résultats nuls : 2

soit 89,5 % de succès

- 40 malades avec troubles du comportement

- résultats excellents : 22
- résultats moyens : 9
- résultats nuls : 9

soit 55 % de succès.

- 24 malades avec des troubles psychogènes en majeure partie d'expression digestive :

- résultats excellents : 11
- résultats moyens : 7
- résultats nuls : 6

soit 46 % de succès.

Ces résultats concernent l'ensemble des 52 malades et il nous a paru intéressant de considérer les résultats du traitement par la thioridazine en fonction des circonstances de découverte de la tuberculose. On obtient :

- 75 % de succès lors de tuberculose découverte d'examen systématique,
- 84 % de succès lors de tuberculose avec manifestations fonctionnelles et générales.
- 67 % de succès lors de tuberculose chronique ou récidivante.

Enfin, dernière statistique, concernant le sexe : 81 % de résultats favorables chez les femmes; 68 % chez les hommes.

- COMMENTAIRES -

Tout d'abord il faut insister sur l'inocuité absolue du produit : aucune modification des constantes biologiques contrôlées à plusieurs reprises : numération formule sanguine, vitesse de sédimentation, urée, fond d'oeil. Des modifications tensionnelles de 1 à 3 cm de mercure portant sur la pression systolique ont été notées sur lesquelles il est difficile de conclure : propriétés tranquillisantes ou vaso-dilatatrices de la thioridazine ou simplement repos.

Dans l'ensemble, la médication est bien supportée si ce n'est un phénomène sur lequel nous reviendrons : l'existence de somnolence diurne dans un certain pourcentage de cas ayant obligé à interrompre le traitement. Cette somnolence se maintenant même à des doses faibles de l'ordre de 10 mg.

La posologie utile nous a semblé de 30 mg en trois prises ou de 50 mg en une prise le soir.

Les résultats sont obtenus assez rapidement en deux à huit jours et cela de façon à peu près constante, avec cependant une certaine latence suivant les symptômes; précocément pour les troubles du sommeil, en deux à trois jours pour l'anxiété, plus tardivement pour les troubles du comportement.

Les résultats se maintiennent après arrêt du traitement, mais dans un certain nombre de cas, la reprise de la thioridazine fût nécessaire. Cependant, il nous a semblé préférable de maintenir la thérapeutique par la thioridazine pendant tout le séjour hospitalier. Il existe une série de chocs ou stress psychologiques étalés dans le temps. Les malades entrent dans le service sachant la nature de leur maladie.

Il y a eu un premier choc à l'annonce du diagnostic, certains le refusent et ne se décideront à se faire hospitaliser que plusieurs mois après la découverte de leur tuberculose. Dans une deuxième phase, il s'agit de la durée du traitement dont les malades auront une connaissance progressive, de la gravité de leur maladie avec les bilans mensuels (radiologiques et biologiques); ils apprennent rapidement aidés en cela par les "anciens" la terminologie médicale qu'ils n'assimilent pas toujours parfaitement, et pour quelques paroles sans signification particulière prononcées au lit du malade voila le drame : pleurs, agitation, insomnies, irritabilité... Enfin, départ au sanatorium qui, s'il laisse présager au malade une amélioration de son état, entraîne la perte d'habitudes contractées à l'hôpital, d'amitiés déjà nouées et surtout l'éloignement du milieu familial. Tels sont rapidement résumés les divers facteurs d'agression, de stress communs à tous les malades tuberculeux, devant lesquels ils réagiront selon leur potentiel psychique fonction de :

- facteurs familiaux (mères de famille),
 - facteur sociaux (perte de situation, arrêt des études, soucis financiers)
 - facteurs personnels (sensation de diminution physique, d'incurabilité).

Agissant de façon plus favorable sur le terrain psychique du tuberculeux, l'action euphorisante de certains tuberculostatiques, la régression des symptômes fonctionnels et généraux, la vitesse de sédimentation normale, l'absence de B.K. (B.K.devenant bleus), bref, l'amélioration clinique jointe à une certaines "accoutumance" du malade à sa condition.

L'ensemble de ces phénomènes très complexes se manifestera par des troubles qui auront une incidence certaine sur la maladie tuberculose, tout particulièrement sur l'acceptation du traitement dont la négligence d'une des règles est facteur de chronicité ou de récédive.

L'anxiété demeurera manifestation essentielle rencontrée le plus fréquemment chez nos tuberculeux, la thioridazine eut une action favorable dans -69 % des cas.

Les troubles du sommeil : la thioridazine n'est pas un hypnotique aux doses utilisées dans l'expérimentation (doses qui n'ont qu'exceptionnellement dépassé 100 mg). L'existence de somnolence dans un certain nombre de cas, due à des susceptibilités individuelles et surtout la nature même du traitement hygiéno-diététique avec ses phases de repos prolongé dans la journée, nous fît envisager l'utilisation de la thioridazine pour les nombreux cas d'insomnie joints à des troubles dépressifs survenant surtout le soir où ils prennent plus volontiers leur caractère paroxystique (dans la journée les malades sont occupés par les visites médicales ou familiales les examens....). La thioridazine agit de façon très favorable dans 89,5 % des cas de malades insomniaques, sans doute par action sur la composante anxieuse ou dépressive. Le sommeil obtenu était calme, réparateur, avec réveil parfois euphorique, il n'a jamais été noté de lourdeurs de céphalées.

Les troubles du comportement : nous n'insisterons pas sur leur pathogénie si ce n'est pour signaler l'absence de modifications chez les sujets normaux traités par la thioridazine et l'amélioration dans 55% des cas des troubles plus spécialement à dominante dépressive avec par contre des résultats peu probants sur les comportements agressifs et irritables.

Dans la rubrique troubles psychogènes d'expression cardio-vasculaire, digestive et neuro-musculaire, il s'est agit rapidement d'utiliser la thioridazine chez les sujets présentant des manifestations fonctionnelles cardiaques; palpitations, pseudo-angor, et surtout chez les malades ayant anorexie, brûlures épigastriques, nausées, ballonnement abdominal. Il existe de vraies intolérances à certains tuberculostatiques, mais le malade présentant des troubles digestifs

.../

.../

en fait part à son entourage et voila tout un étage qui devient intolérant au médicament incriminé. Nous avons obtenu 46 % de résultats probants, pourcentage intéressant car il nous a permis de continuer sans aucune thérapeutique digestive le ou les antibiotiques en cause ou dans les cas où cette thérapeutique avait été instaurée, de poursuivre le traitement tuberculos-tatique sans aucune difficulté.

L'analyse des résultats suivant le mode de découverte de tuberculose montre des résultats meilleurs s'il s'agit de découverte à la suite de signes fonctionnels ou généraux, que lors de découverte d'examen systématique ou de tuberculose chronique ou récidivente. Cela tient à l'intensité des troubles : dans le premier cas il s'agit de sujets qui ont consulté parce qu'ils étaient malades, et l'amélioration clinique de leurs symptômes joue dans la régression de leurs troubles psychiques. Par contre dans les cas de découverte d'examen systématique les sujets acceptent plus difficilement le diagnostic et leur sort; la thérapeutique n'influe absolument pas les résultats. Enfin, lors des récidives de tuberculose, les phénomènes psychiques sont plus marqués et plus tenaces. Cependant, c'est dans ces cas où les pourcentages ne furent pas les meilleurs que les résultats furent les plus probants et que l'action de la thioridazine fut la plus intéressante.

Il reste enfin à signaler l'utilisation de la thioridazine dans d'autres affections pulmonaires, en particulier cancer du poulmon, mais le petit nombre d'observation ne permet pas de conclure spécifiquement. Remarquons simplement que pendant près de deux mois (obs.52) la thioridazine a remplacé palfium et barbituriques et vraisemblablement retardé leur réutilisation.

Les échecs : la somnolence marquée malgré les doses très faibles de thioridazine peut être due à une sensibilité individuelle particulière; est responsable d'un certain nombre d'échecs par arrêt du traitement.

L'âge des sujets : échecs plus fréquents chez les sujets jeunes; le sexe : moins bons résultats chez les hommes; enfin, l'existence de troubles psychiatriques graves dans les antécédents (obs. 44) mais peut être aurions-nous dû utiliser des doses supérieures à 100 mg de thioridazine.

C O N C L U S I O N S

La nature du traitement anti-tuberculeux, de par la durée de son séjour hospitalier ou sanatorial, avec ses résonnances personnelles, familiales et sociales, entraîne chez les tuberculeux toute une série de troubles psychiques.

De plus en plus actuellement, des psychiatres s'occupent des problèmes posés par les tuberculeux, et, dans de nombreux sanatorium, ils travaillent de concert avec les phtisiologues.

Ainsi donc, au traitement anti-tuberculeux classique, on adjoint celui des troubles psychiques inhérents aux tuberculeux. C'est dans cet esprit que nous avons expérimenté la Thioridazine sur un groupe de malades, et nous avons constaté la parfaite innocuité du produit, hormis certains cas de somnolence ; sa grande maniabilité ; un certain nombre d'indications intéressantes sur l'anxiété : la Thioridazine calme, détend le sujet, lui facilite les différentes étapes de sa vie de tuberculeux, légèrement euphorisante et psycho-tonique, elle entraîne l'acceptation du traitement : les échecs de ce dernier étant souvent dus à l'indiscipline du malade. Par son action tranquillisante, équilibrante, sédative, la Thioridazine nous a permis démasquer bon nombre de fausses intolérances digestives aux tuberculostatiques, et, pourtant, la poursuite de leur utilisation, facteur de guérison. Enfin, la Thioridazine nous a semblé fort intéressant, sur les troubles du sommeil des tuberculeux en agissant sur l'anxiété, les troubles dépressifs, souvent maximum le soir, elle favorise le sommeil calme et détendu avec réveil facile.

En conclusion, la Thioridazine présente une efficacité remarquable (75%) jointe à une inocuité et une constance des résultats sur les troubles psychiques qui revêtent une importance non négligeable dans la maladie tuberculeuse.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. J. CHEYMOL

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. L. BINET

Vu et Permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

- I - AIVAZIAN G.H. Thioridazine dans le traitement d'affections mentales. J.Tenn.méd. Ass. 1959. 52 446-447.
- 2 - ANDERSON E.W. Les tranquillisants en psychiatrie. Practit. 1960. 184. 1099. 28-33
- 3 - ARMBRUSTER W. et PULVER W. Expériences cliniques avec Melleril, le nouveau dérivé de la Phénothiazine Thérap. Umschau. 1959. 16. 161-167
- 4 - AZIMA H. DUROST H. et ARTHURS D. Effet de thioridazine (Melleril) sur des syndromes psychiques. Comparaison avec Chlorpromazine et Promazine Canad.Méd. Ass. J. 1959. 31 549-553
- 5 - BARONE G. CANDULLO N. et MAJANI A.
La Thioridazine en chirurgie générale
Gazz. Internaz. Méd. chir. 1959 64. 3545-3554
- 6 - BARSA J.A. et SAUNDERS J.C. Thioridazine dans le traitement des schizophrènes chroniques.
Amcr. J. Psychiat. 1960. 116. 1028-1029.
- 7 - BARUK H. Psychoses et névroses. P.J. U . F. 1958
- 8 - BARUK H. Traité de Psychiatrie 1959. Masson et C^{ie}
- 9 - BASTIDE M.P. Psycholeptiques et tranquillisants.
Bull. de la Soc. de Pharm. de Marseille 1957
tome II N°3
- 10 - BATAILLE. Principales propriétés d'un nouveau tranquillisant, le carbamate de méthyl pentynol.
Semaine des Hôp. de Paris 1956.8.
- 11 - BEAULNES A. Pharmacologie des tranquillisants.
L'Union Médicale du Canada. 1960. 82 4.458

- I2 - BELIN J. et BERNARD GRIFFITHS C. Un "Équilibrant"
Le T.P. 2I ou Melleril. Lyon Méd. 1959 91 T.202
899-908 9II-9I3.
- I3 - BENTE D. et ITIL T. Comparaison de l'action de divers
dérivés de la Phénotiazine sur l'E.E.G. de
l'homme. Rapport au premier Congrès Int.
Neuro-psycho-pharmacol. Rome Septembre 1958.
- I4 - BERGOUIGNAN M. DEMANGEAT M. et SEILHEAN A. Résultats
obtenus avec la Thioridazine (TP 2I ou Melleril)
seule ou associée, dans quelques affections
mentales.
Ann. Méd. Psychol. 1960. II8. 565
- I5 - BERGOUIGNAN M. DEMANGEAT M. et SEILHEAN A. Une nouvelle
Phénothiazine, la Thioridazine, au banc d'essai
de la clinique psychiatrique.
J. Méd. Bordeaux 1960. 376-383.
- I6 - BERGOUIGNAN M. DEMANGEAT M. et SEILHEAN A. Peut-on
assigner des indications cliniques particulières
aux diverses phénotiazines? Notre expérience
de la Thioridazine
Ann. méd. Psychol. 1960. II8. 923-934
- I7 - BERTAGNA L. Les tranquillisants; médicaments psychotro-
pes. Assises de Médecine 1960. I8.3.I67
- I8 - BOISSIER J.R. Méthodes d'études pharmacologiques des
substances dites tranquillisantes.
Thérapie 1958. I3. IO74-11 - I8
- I9 - BOISSIER J.R. L'apport de la pharmacologie expérimentale
à l'étude des neuroleptiques et des tranquil-
lisants.
Actualités pharmacologiques 1959. I2. I. 69
- 20 - BOISSIER J.R. MOUILLE P. et SIMON P. Action pharmaco-
logique d'un nouveau neuroleptique phénothiazini-
que : La Thioridazine. Thérapie 1959. I4.
793-803.
- 21 - BOISSIER J.R. Les tranquillisants en pratique médicale
courante. P.M. 1959 67 2. 337-340
- 22 - BOISSIER J.R. Neuroleptiques et catatonie expérimentale
Thérapie 1960. I5. 73-77
- 23 - BOSHES B. Etat actuel des agents tranquillisants.
Ann. Int. Méd. 1960. 52. I. I82-I94

- 24 - BOURQUIN & Cool. Helv. Chim. acta. 1958. 41. 1072
- 25 - BOUTTEKEIN-Contribution à l'étude du crésoxypropanediol
Thèse Paris 1950.
- 26 - BROUGHER J.C. Traitement des troubles émotionnels en
obstétrique et gynécologie par Thioridazine.
Quart. Rev. Surg. Obstet.ynec. 17 44-47.1960
- 27 - BRUNOLD H. Expériences avec un nouveau dérivé de la
phénothiazine ("Melleril" Sandoz).
Thérap. Umschau 1959. 16. 90-92
- 28 - BUREAU G. - Petite psychiâtrie à propos des tranquilli-
sants. La Clinique 1960 543. 7
- 29 - CHAUMIN M. Le méprobamate dans le traitement des névro-
ses et des psychoses. Thèse Marseille 1956
- 30 - COHEN S. TP 2I, une nouvelle phénotiazine.
Am. J. Psych. 1958 115 . 358
- 31 - COIRAULT & Coll. Considérations concernant l'emploi de
substances anxiolytiques. Comm. 54ème Congrès
méd. alién. neurol. France et pays de langue
française. Bordeaux 30/8 au 4/9/56.
- 32 - COOK L. & WEIDLEY E. Ann. N. Acad. Sci. 1956. 66. 740
- 33 - COULLAUT R. & Cool. Notre expérience avec un nouveau
dérivé phénothiazinique (T.P. 2I ou Melleril)
dans la schizophrénie;
Bol. Consejo Cral. Col. méd. Esp. 1960. 23
- 34 - COURVOISIER S. FOURNEL J. DUCROT R. KOLSKY M. KOETSCHET P.
Arch. Int. Pharmacol. 1953. 92. 305-361
- 35 - COURVOISIER S. J. Clin. Exp. Psychopath. 1956 17. 25-37
- 36 - COURVOISIER S. DUCROT R. & JULOU L. Nouveaux aspects
expérimentaux de l'activité centrale de dérivés
de la phénothiazine.
Symposium ou Psychotropic Drugs. Milan 1957. 373-391
- 37 - COURVOISIER S. DUCROT R. FOURNEL J. & JULOU L.
Archives Int. Pharmacol. 1958. 115. 90-113
- 38 - COURVOISIER S. DUCROT R. FOURNEL J. & LEAU O. C.R. Soc.
Biol. 1958. 152. 1371-1375.
- 39 - CUCHI de la CUESTA C. Essai clinique avec T.P. 2I ou Thio-
ridazine en médecine interne. Arch. Fac. Méd.
Zaragoza 1960. 8. 445.

- 40 - DAUCHY F. Médicaments de l'insomnie. Le Concours Méd.
1960 32-33 3791-3792.
- 41 - DAVID N.A. LOGAN N.D. PORTER G.A. GRAY R.H.
Essai clinique de Thioridazine (Melleril) comme
tranquillisant chez des malades hospitalisés.
Scientific Exhibit. 85th Annual Session, Oregon
(State Médical Society, Medford, Oregon Sept.
1959)
- 42 - DAVID N.A. LOGAN N.D. PORTER G.A. Appréciation d'une
nouvelle phénotiazine, la Thioridazine (Melleril)
chez des malades non psychiatriques hospitali-
sés. Antibiot. Méd. 1960. 7. 364-370
- 43 - DELAY J. DENIKER P. & HARL J.M. Ann. méd. psychol. 1952
2. 112
- 44 - DELAY J. DENIKER P. & HARL J.M. Ann. méd. psychol. 1952
2. 267
- 45 - DELAY J. & DENIKER P. Congrès Médecine aliénistes et
neurologistes de France. Luxembourg 1952. 497
- 46 - DELAY J. DENIKER P. & TARDIEU Y. P.M. 1953. 61 1165
- 47 - DELAY J. DENIKER P. & ROPERT M. P.M. 1956. 64. 493-496
- 48 - DELAY J. DENIKER P. GR EN A. & NORDRET M. Le syndrome
excito-moteur provoqué par les médicaments
neuroleptiques P.M. 1957 65. 1770. 1774.
- 49 - DELAY J. DENIKER P. Caractéristiques psycho-physiologi-
ques des médicaments neuroleptiques. Symposium
ou Psychotropic Drugs, Milan 1957. 485-501.
- 50 - DELAY J. Introduction à l'étude des neuroleptiques.
Journées thérapeutiques de Paris 1958. 181-191
- 51 - DELAY J. & Coll. P.M. 1959 67. 123-126 & 210 - 213
- 52 - DELAY J. PICHOT P. LEMPERIERE J. & ELISALDE B. Essais
cliniques d'un nouveau neuroleptique :
La Thioridazine.
Ann. Méd. Psychol. 1959. 117. 724-729
- 53 - DE LUCA P. Emploi d'un nouveau dérivé phénothiazinique
(Melleril) en thérapeutique psychiatrique.
Rass. studi. psichiat. 1959. 48. 272

- 54 - DEMANGEOT M. Les thérapeutiques de relaxation.
Gas. Méd. de France 25/7/56. 1317.
- 55 - DENIKER P. & ROBERT M. Principaux types de médicaments
psychiques modernes. Méd. et hyg. 1960. 459. 222
- 56 - DEWS P.B. Brit. J. Pharmacol. 1953. 8. 46
- 57 - DORSY I. CSANYI E. & LAZAR I. Méthode permettant de
tester les tranquillisants et basée sur l'inhi-
bition de l'hypermotilité d'orientation.
Arch. Int. pharmacodyn. 1960. 124 I & 2. 180
- 58 - DRWAL T. MAJCZAK A. Essais thérapeutiques avec Bénacty-
sine et Melleril chez les malades psychiatri-
ques. Wiad. Lek. 1960. 13 340-355
- 59 - ESCOUROLLE R. Accidents psychiques de la Corticothérapie
Rev. du Prat. 1960. 29. 3165-3170.
- 60 - FLEESON W. & Coll. L'effet ataraxique de deux prépara-
tions à base de phéotiazine dans des cas ambu-
latoires.
Univ. Minn. Méd. Bull. 1958. 29. 274
- 61 - FLUGEL F. BENTE D. MOLITORIS B. La place de la Thiorida-
zine dans le traitement médicamenteux d'états
dépressifs. Méd. Exp. 1960 2. 153-157
- 62 - FOUKS & Coll. Note sur l'utilisation en psychiatrie d'un
nouveau neuroleptique : Atarax. Ann. Médico-
psychol. 1956. 4. 604
- 63 - FOUKS & Coll. Note sur les médications récentes des états
névrotiques anxieux et dépressifs.
Ann. Méd. Psychol. 1956. 4. 605
- 64 - FREED S.C. Thioridazine, un neuroleptique en médecine
générale. Int. Rec. Méd. 1959. 172. 644-648
- 65 - FULTON A. Une méthode pratiquée pour le traitement de
troubles mentaux et émotionnels. Scientific
Exhibit. Kansas-City Southwest Méd. Conférence.
October 1959. Kansas-City Miss
- 66 - FURTADO D. Etude de la toxicité neurologique de deux
nouveaux médicaments : l'Imipramine et la Thio-
ridazine. Rev. Neurol. 1959. 100. 763
- 67 - GANTT W.H. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1953. 56. 143

- 68 - GARATTINI S. & GHETTI V. Symposium on Psychotropic drugs
Milan 1957.
- 69 - GAYRAL L. CARRIE J. & BARRAUD M. Les troubles neuropsychiques de la puberté et de l'âge critique.
Subthèse clinique Mars 1959.
- 70 - GOLD H. Traitement au cabinet médical, de malades atteints de troubles émotionnels. 6ème Internat. Congr. Of. Internal. Méd. Basle. 1960. August. 24-27
- 71 - GOULON M. & AUBERT P. Accidents neurologiques des médicaments neuro-endocriniens
Rev. Neurol. 1959. 100. 596.
- 72 - GROSS F. & Coll. J.Suisse méd. 1955. 85. 305.
- 73 - GUILLEMAN P. Les nouvelles médications "ataraxiques"
Revue du praticien 1957. 25. 2764-2772.
- 74 - GUILLEMAN P. Ce qu'il faut attendre de la médication tranquillisante.
Gaz. des Hop. 10/12/59. 34. 1213.
- 75 - HALEY T.J. KOMESU N. & WILLIAMS P. Effets pharmacologiques de Melleril. Fed. Proc. 1959. 18 Part.I.399
- 76 - HALEY T.J. & Coll. Etude pharmacologique de Melleril
Toxicol. Appl. Pharmacol. 1959. 1. 377-383
- 77 - HALEY T.J. FLESHER A.M. RAYMOND K. Comparaison pharmacologique de Chlorpromazine et Melleril.
Arch. Int. Pharmacodyn. 1960. 124. 455-460
- 78 - HALPERN. Propriétés sédatives et anticonvulsivantes du Carbamate de méthylpentynol.
Soc. de Biol. 23/6/56.
- 79 - HALPERN & LEHMANN Action protectrice du C.M.P. à l'égard de la crise convulsive andiogène.
Soc. de Biol. 10/11/56
- 80 - HATT J.C. Emploi et abus des tranquillisants.
Méd. Press. 1959. 6270. 23-26.
- 81 - HAUG J.O. Essais cliniques contrôlés concernant la Thioridazine (Melleril) nouveau dérivé de la phénotiazine. TSKR. NORSKE LAEGEFORD 1959.
79.317-321. 33.

- 82 - HAUPT F.J.G. Expérience clinique avec le Melleril (T.P. 2I) dans le traitement de troubles mentaux. S. Afr. méd. 1960. 34. 92-94
- 83 - HAZARD R. & BOISSIER J.R. Tranquillisants. Gaz. Méd. de France 10/6/60. 67. 1330.
- 84 - HAZARD R. BOISSIER J.R. DUMONT C. Classification pharmacologique et chimique des tranquillisants. Journées Thérapeutiques de Paris 1958. 193-212
- 85 - HEISTAD G.T. TORRES A.A. Un mécanisme jouant un rôle dans l'effet d'un tranquillisant sur les réactions émotionnelles apprises. Uni. Minn. Méd. Bull. 1959. 30. 518-527
- 86 - HELD. Premiers essais du Carbamate de Méthyl-pentynol en thérapeutique psychiatrique ambulatoire. Sem. des hôp. de Paris 23. 14/4/56
- 87 - HESS W.R. Neurol. U. Psychol. adhandl. Heft 2. 1925 (VIII. 179)
- 88 - HESS W.R. Die funktionelle Organisation des vegetativen Nervensystems Verlag Benno Schwabe, Basel 1948
- 89 - HOLLISTER L.E. & MAC DONALD B.F. Thioridazine (Melleril) chez des malades psychiatriques. Calif. Méd. 1959. 91. 271-277
- 90 - HOLLISTER L.E. & BARTHEL C.A. Modification dans l'électro-encéphalogramme durant l'administration prolongée d'agents tranquillisants. Electroenceph. clin. Neurophysiol. 1959. II. 792-795.
- 91 - HOLLISTER L.E. TRAUB L. PRUS MACK J.J. Thioridazine dans le traitement intensif de schizophrènes réfractaires à d'autres produits tranquillisants. J. Neuropsychiat. 1960. I. 200-204.
- 92 - JEANSON - Les tranquillisants, Bulletin Médical 1957. 71. I. 26
- 93 - JENSEN O. Suavityl in the treatment of psychonevrosis. Danish. Méd. Bull. 1958. 2.5. 140-143.
- 94 - JUDAH L. MURPHREE O. SEAGER L. Réaction psychiatrique de malades gériatricopsychiatriques au Melleril (TP 2I Sandoz). Am. J. Psychiatr. 1959. 115 1118-1119

- 95 - KENT D.A. Thioridazine. Brit. Med. J. 1960/I. 1888
- 96 - KEUP W. Mschr. Psychiat. Neurol. 1955. 129. 476.
- 97 - KEUP W. Influence de phénotiazines sur la fonction hépatique.
In / Psycho-pharmacology. Frontiers Edited by Kline, N-S.
- 98 - KHAKEE A. HESS G.F. Melleril dans le traitement de malades atteints d'affection mentale chronique, particulièrement par rapport aux complications extra-pyramidales réduites.
Amer. J. Psychiat. 1960. 116. 1029-1030.
- 99 - KINROSS-WRIGHT B.J. Psychiat. Res. Rep. Amer. Psychiat. Ass. 1956. 4. 89
- 100 - KINROSS-WRIGHT V.J. Evaluation de Thioridazine, nouvel agent tranquillisant. Scientific Exhibit.
Interim Meeting, American Medical Association; Minneapolis, Minn. Déc. 2/5/1958
- 1101 - FLAESI J.Z. Ges-Neurol. Psychiat. 1922. 74. 557
- 102 - KOUPERNIK C. Notions pratiques de psychiatrie -
Suppl. Concours Méd. 18/2/56. 7
- 103 - KRISTJANSEN P. & BORUF SVENDSEN B. Traitement de psychoses de longue durée par Melleril (Thioridazine)
Nord. Psykiat. Medlemsbl. 1959. 13. 80-82.
- 104 - LABHARDT F. Comm. 123ème Congr. Soc. Suisse Psychiat.
St Pirminsberg 1955.
- 105 - LAMBERT P.A. & REVOL L. Classification psycho-pharmacologique et clinique des différents neuroleptiques
P.M. 1960.68.41. 1509-1511.
- 106 - LAMBERT P.A. Les dépression psychotiques.
Supp. des monog.méd. et scient. 1960. 87
- 107 - LAMBERT P.A. & Coll. Essai de classif. des neuroleptiques d'après leurs activités psycho-pharmacologiques. 1ère Réunion Int. de Neuro-psycho-pharmacol. Rome Sept. 1958.
- 108 - LEREBoullet J. & BENOIT Ph. Les tranquillisants.
Revue du Praticien 1956. 33. 3651-3665.
- 109 - MANCEAUX A.G. & PELICIER Y. Les Cénestopathies.
Sem. des hôp. de Paris 1958. 40.41. 2123.

- II0 - MAY R.H. & Coll. Traitement par Thioridazine. Résultats et complications.
J. nerv. ment. dis. 1960. 130. 230-234.
- III - MAYER K. Investigations cliniques et pharmacologiques sur le mode d'action thérapeutique de phéno-
tiazine. Médicinische 1959. 733-736.
- II2 - MILETTO G. COLLOMB H. CARDAIRE G. Action du mérobamate sur l'E.E.G. humain.
European meeting Londres 26/5/56
- II3 - MILLER R.E. MURPHY J.V. & MIRSKY I.A. J. Pharmacol.
exp. Ther. 1957. 120. 379.
- II4 - MOLLARET P. & FOURNIER E. Classification étiopatho-
génique des aggro-sions toxiques (au sens
large) sur le système nerveux.
Revue Neurol. 1959 100. 525.
- II5 - MORRISON S.B. Troubles visuels passagers en rapport
avec un traitement au Melleril.
Amer. J. Psychiat. 1960. 116. 1032-1033.
- II6 - MOWRER O.H. & LAMOREAUX R.R. J. Comp. Psychol. 1946.
36.29
- II7 - NARROS, MARTIN G. & CARPANZA SANCHEZ L. Résultats
obtenus avec le TP 21 Chez des malades
chroniques. Méd. clin. (Barcelona) 1959.
33. 271-275.
- II8 - OSTFELD A.M. Un nouveau tranquillisant en médecine
générale. Scientific Exhibit. American Academy
of General Practice, San Francisco, April 1959
- II9 - PAWLOW I.P. Sämtliche werine, Akademie-Verlage,
Berlin 1953.
- I20 - PERRAULT M. Sur les tranquillisants. Le progrès
médical 10/1/57.
- I21 - PEGUIRON M.E. Essai d'un nouveau neuroleptique, le
Melleril, en médecine ambulatoire.
Praxis 1958. 47. 1193-1197.
- I22 - PIAZZALUNGA R. Observations cliniques sur l'effet
psycho-relaxateur de la Thioridazine en méde-
cine interne. Clin. ter. 1959. 17. 351-359.
- I23 - PINCHERLE M. Expériences cliniques avec un nouveau neu-
roleptique : la Thioridazine.
Arch. Psicol.-Neuro-Psichiat. 1959. 20. 357-371.

- I24 - PINCHERLE M. Emploi d'un nouvel agent psycho-relaxateur (Thioridazine) en médecine générale
Bologna Méd. 1959. 5. 835-842.
- I25 - RAVINA A. Une nouvelle médication de l'anxiété et des psychoses. P.M. 1955. 63. 61. 1233.
- I26 - READ G.W. GUTTING W. & FURST A. Comparaison des phénomènes d'excitation après administration de sédatifs ou de tranquillisants.
Psychopharmacol. 1960. 1. 4. 346
- I27- REEVES J.E. Thioridazine (Melleri) au cabinet du praticien. Aris Méd. 1960. 17. 90. 92.
- I28 - REMY M. Mschr. Psychiat. Neurol. 1953. 125. 655.
- I29 - REMY M. Comm. 123ème Congr. Soc. Suisse Psychiat. St Pirminsberg 1955.
- I30 - REMY M. Comm. 2ème Congr. Int. Psychiat. Zurich 1957.
- I31 - REMY M. Schw. Méd. Wochensch 1958. 88. 1221-1225
(Essai d'un nouveau dérivé de laphénotiazine, le Melleril en clinique psychiatrique)
- I32 - REMY M. Essais comparés de divers dérivés de la phénotiazine. Méd. et hyg. Genève 1959. 17.81
- I33 - REMY M. Nouveaux dérivés de la phénotiazine. In psychopharmacology frontiers Boston/Toronto 1959
85.94.
- I34 - REMY M. Nouveaux dérivés de la phénotiazine avec essais comparés Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. 1959. 84. 297-301.
- I35 - REVOL L. & Coll. La thérapeutique par la Chlorpromazine en pratique psychiatrique. Masson & C^{ie} Paris 1956.
- I36 - RISER M. GERAUD J. GAYRAL L. & RASCOL A. Fréquence et aspects cliniques des accidents nerveux des nouvelles chimiothérapies neuroleptiques, Rev. Neurol. 1959. 100. 737-741.
- I37 - RISER M. GAYRAL L. STERN H. & TURIN J. La thioridazine médicament neuroleptique dérivé de la phénothiazine P.M. 1960. 68. 679-680.
- I38 - ROGERS D.N. Les tranquillisants en pratique générale
The Practit. 1960. 184. 1099. 34-B9

- I39 - SAAVEDRA A. & MARIATEGUI J. La Thioridazine en psychiatrie. Rev. Neuro. Psiquiat. 1959. 22. 585-630
- I40 - SANDISON R.A. Thioridazine Brit. méd. 1960/II. 65
- I41 - SAUTER R. Expériences thérapeutiques avec Melleril, nouveau dérivé de laphénothiazine. Praxis 1959. 48. I40-I45.
- I42 - SAVOLDI F. & TOSARELLI L. Emploi d'un nouveau neuroleptique, le Melleril, dans la thérapeutique psychiatrique. G. Psichiat. Neuropat. 1960. 88. 195-219.
- I43 - SAVONA B. Effet d'un nouvel agent psycho-relaxateur sur la femme enceinte à terme. Quad. clin. Ostet. Gynec. 1960. 15. 294-302.
- I44 - SCHOTT B. Les nouvelles médications neuroleptiques. Les assises de médecine 1960. 18. 3. 156
- I45 - SCHULLER & PERRIER. Un nouveau médicament inducteur du sommeil et tranquillisant : le méthyl-penty-nol. Gaz. des hôp. de Paris 10/2/57
- I46 - SHAY H. & Coll. Gastroentérology 1945. 5. 43.
- I47 - SIGWALD J. STEIN G. & QUETIN A. Influence de la vie moderne sur l'état psychique de l'individu. Gaz. des Hôp. 1956. 1399.-1406
- I48 - SIGWALD J. BOUTTIER D. & COURVOISIER S. Les accidents neurologiques des médications neuroleptiques Rev. Neurol. 1959. 100. 553.
- I49 - SMITH J.A. & Coll. Effets de phénothiazine dans des cas de psychose chronique réfractaires au traitement antérieur. Scientific Exhibit. American Psychiatric Assoc. Philadelphia - April 1959. 27-30.
- I50 - SOLOMON R.L. & WINNE L.C. Psychol. Rev. 1954. 61. 353.
- I51 - SWINYARD E.A. & Coll. Quelques propriétés neuropharmacologiques de Thioridazine (Melleril) J. Pharmacol. exp. Ther. 1959. 126. 362-317
- I52 - TAESCHLER M. & CERLETTI A. J. Pharmacol. exp. ther. 1957. 120-179.
- I53 - TAESCHLER M. & CERLETTI A. Contribution à la pharmacologie de la Thioridazine ou Melleril. Schw. med. Wochensh 1958. 88. 1216-1220.

- I54 - TAESCHLER M. & CERLETTI A. J. Physiol. (Paris) 1958. 50. 530
- I55 - TAESCHLER M. & CERLETTI A. Effets de quelques dérivés de la phénothiazine sur des réactions motrices et émotionnelles du rat.
J. Physiol. Paris 1959. 51. 873-878.
- I56 - TAESCHLER M. & CERLETTI A. Analyse différentielle des effets d'agents tranquilisants phénothiaziniques sur le comportement émotionnel et du moteur d'animaux de laboratoire.
Nature (Lond.) 1959. 184 Supp. II. 824.
- I57 - TAESCHLER M. FANCHAMPS & CERLETTI A. Importance de diverses propriétés pharmacodynamiques des dérivées de la phénothiazine pour leur efficacité clinique.
Psychiatra et Neurologia 1960. 139. 85-104
- I58 - TAESCHLER M. & CERLETTI A. Pharmacologie d'agents psycho-actifs Minch.
med. Wachr. 1960. 102. 1000-1005.
- I59 - TRIPOD J. Caractéristiques générales des effets pharmacodynamiques des substances psychotropiques
Symposium on Psychotropic Drugs.
Milan 1957. 437-477.
- I60 - TOBIK S. & CSAICKI W. Traitement du syndrome de chasse après résection de l'estomac (dumping syndrome).
Pol. Tyg. Lek. 1960. 15. 1120-1123.
- I61 - VENCovsky E. PROKSOVA A. & PETEROVA E. Nos expériences avec Thiométhyl phénothiazine dans les psychoses.
Communication préliminaire. Plzen Lek. sbor.
1959. 10. 147-153.
- I62 - WALTHER-BUEL H. Marsilid, Tofranil et T.P. 21. Rapport au 1er congrès
Int. de Neuro-psycho-pharmacol. Rome. Sept. 1958
- I63 - WAREMBOURG W. & NICQUET G. Essais d'un nouveau neuroleptique, la Thioridazine ou Melleril.
Mouvement ther. 1960. 5. 99-105.
- I64 - WARNER L.H. J. gén. Psychol. 1932. 41-91
- I65 - WEEKLEY R.D. & Coll. Rétinopathie pigmentaire chez des malades recevant des doses élevées d'une nouvelle phénothiazine A.M.A.
Arch. Ophthal 1960. 64. 65-76

